

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 novembre 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/85092 A2

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K (81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR01/01432
- (22) Date de dépôt international : 11 mai 2001 (11.05.2001)
- (25) Langue de dépôt : français (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 00/06178 12 mai 2000 (12.05.2000) FR
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). Publiée : — sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : CROCI, Tiziano [IT/IT]; Via Cucchiari 25, I-20156 Milano (IT). MANARA, Luciano [IT/IT]; Via Novella, 2/2, I-15040 Pietra Marazzi (IT). En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.
- (74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

WO 01/85092 A2

(54) Title: USE OF A CANNABINOID CB<sub>1</sub> RECEPTOR ANTAGONIST FOR PREPARING MEDICINES FOR USE AS ANTIDIARRHEAL AGENTS

(54) Titre : UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CB<sub>1</sub> POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS UTILES COMME ANTIDIARRHÉIQUES

(57) Abstract: The invention concerns the use of an antagonist of cannabinoid receptors called CB<sub>1</sub> receptors for preparing medicines for use as antidiarrheal agents.

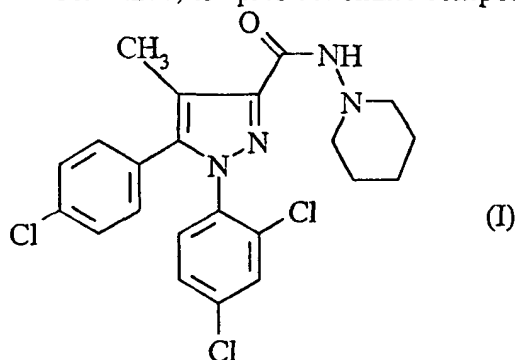
(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes dits récepteurs CB<sub>1</sub> pour la préparation de médicaments utiles comme antidiarrhéiques.

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX  
CANNABINOÏDES CB<sub>1</sub> POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES  
COMME ANTIDIARRHEIQUES

La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes dits récepteurs CB<sub>1</sub>. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> pour la préparation de médicaments utiles comme antidiarrhéiques.

Des familles de composés ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes ont été décrites dans plusieurs brevets et demandes de brevets, en particulier la demande européenne EP-576 357, qui décrit des dérivés du pyrazole, et la demande WO 96/02248 qui décrit notamment des dérivés du benzofurane.

Plus particulièrement, le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, ci-après dénommé composé A, de formule (I) :



ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats, sont décrits dans le brevet européen EP-656 354 et par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244), comme antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes centraux CB<sub>1</sub>.

Il est décrit que le composé A et ses sels qui sont des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> peuvent être utilisés pour le traitement des troubles de l'appétit, notamment en tant qu'anorexigène, et dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes.

Le delta(9)-tétrahydrocannabinol (Delta(9)-THC) est le principal constituant actif extrait de Cannabis Sativa (Tuner, 1985, in Marijuana 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford). Il est décrit dans Eur. J. Pharmacol., 1999, 371(2-3), 187-196 que le Delta(9)-THC inhibe la motilité gastrique par action sur les récepteurs CB<sub>1</sub>.

Par ailleurs, A.A. Izzo et al (Eur. J. Pharmacol., 1999, 384(1), 37-42) et Naunyn-Schiniedebergs (Arch. Pharmacol., 1999, 359(1), 65-70) ont étudié, chez le rongeur, le rôle des récepteurs aux cannabinoïdes sur la motilité intestinale, la défécation et la

diarrhée : ils ont trouvé que l'activation exogène des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> produit une réduction de la motilité intestinale dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal ; ils ont aussi observé que le composé A augmente la défécation, le transit gastro-intestinal et l'accumulation de fluide intestinal.

5 De façon surprenante, on a maintenant trouvé que le composé A, ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats inhibent la diarrhée, montrant ainsi un effet antidiarrhéique.

10 Selon un de ses aspects, la présente invention concerne donc l'utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou d'un de leurs solvats pour la préparation de médicaments utiles comme antidiarrhéiques.

15 Ainsi, l'administration du composé A, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou solvats, permet de traiter les troubles diarrhéiques aigus ou chroniques de différents types et de différentes origines, par exemple, et de manière non limitatives les diarrhées aqueuses ; les diarrhées induites par un traitement médicamenteux (chimiothérapie, traitement antibiotique....) ; les diarrhées fonctionnelles telles que le syndrome du colon irritable ou la maladie du colon irritable ; les diarrhées induites par la radiothérapie ; les diarrhées induites par les tumeurs endocrines, telles que le syndrome carcinoïde, le gastrinome, le vipome, les  
20 diarrhées d'origine inflammatoire comme les diarrhées infectieuses, les diarrhées dues à une allergie alimentaire ou à une mauvaise absorption d'un aliment ou d'un corps étranger, les diarrhées dues à une colite ulcéraire ou à une maladie de Crohn.

25 Selon la présente invention, on peut également utiliser le composé A, un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats, en association avec un autre principe actif, pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les diarrhées.

Par exemple le composé A peut être associé à un agent épaississant du contenu gastrique, à un absorbant intestinal ou à un pansement gastro-intestinal tels que les argiles, la pectine, la cellulose, la méthylcellulose, par exemple.

30 Pour son utilisation en tant que médicament, le composé A, un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats, seul ou en association avec un autre principe actif, doit être formulé en composition pharmaceutique.

35 Dans les compositions pharmaceutiques adaptées à l'utilisation selon la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou locale, le principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en

mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration locale, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire.

Dans les compositions pharmaceutiques adaptées à l'utilisation selon la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient de 0,5 à 300 mg, avantageusement de 5 à 60 mg, de préférence de 5 à 40 mg de principe actif par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois par jour.

Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on peut ajouter au(x) principe(s) actif(s) micronisé(s) ou non un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif ou les principes actifs avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif ou les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

5           Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant, par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de  
10           glycérol.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs  
15           supports ou additifs.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine ou méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements  
20           chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

De façon préférentielle, le composé A est administré par la voie orale, en une prise unique par jour.

25           Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne aussi une méthode qui consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace du composé A, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats.

Les effets du composé A ont été étudiés chez le chien sur un modèle de diarrhée induite par de l'huile de ricin.

30           On administre par voie intra-gastrique à des chiens beagles, de  $10 \pm 2$  kg, l'huile de ricin (1 ml/kg) 2 heures après un repas léger. Les animaux traités reçoivent en outre, le composé A, à différentes doses, avec le repas.

Le comportement des animaux et les épisodes diarrhéiques sont ensuite suivis pendant 24 heures.

35

Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-après.

Tableau I

|   |              |                      |
|---|--------------|----------------------|
|   |              | Chiens avec diarrhée |
|   | Véhicule     | 5/5                  |
| 5 | Composé A :  |                      |
|   | 1 mg/kg p.o  | 3/5                  |
|   | 3 mg/kg p.o. | 1/5                  |

10 L'administration d'huile de ricin induit des diarrhées chez tous les chiens non traités et on constate que le composé A inhibe de façon dose dépendante les diarrhées induites.

Sur le plan expérimental, on observe également que l'effet antidiarrhéique du composé A ne s'accompagne pas d'un effet constipant.

15 EXEMPLE 1 : gélule dosée à 5 mg de composé A.

|   |          |
|---|----------|
| Composé A micronisé                         | 5,00 mg  |
| Amidon de maïs                              | 51,00 mg |
| Lactose monohydrate                         | 99,33 mg |
| Polyvidone                                  | 4,30 mg  |
| 20 Laurylsulfate de sodium                  | 0,17 mg  |
| Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée | 8,50 mg  |
| Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide |          |
| Stéarate de magnésium                       | 1,70 mg  |

25 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 2 : gélule dosée à 10 mg de composé A.

|   |          |
|---|----------|
| Composé A micronisé                         | 10,00 mg |
| Amidon de maïs                              | 51,00 mg |
| Lactose monohydrate                         | 94,33 mg |
| 30 Polyvidone                               | 4,30 mg  |
| Laurylsulfate de sodium                     | 0,17 mg  |
| Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée | 8,50 mg  |
| Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide |          |
| Stéarate de magnésium                       | 1,70 mg  |

35 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

## EXEMPLE 3 : gélule dosée à 20 mg de composé A.

|    |   |          |
|----|---|----------|
|    | Composé A micronisé                         | 20,00 mg |
|    | Amidon de maïs                              | 51,00 mg |
|    | Lactose monohydrate                         | 84,33 mg |
| 5  | Polyvidone                                  | 4,30 mg  |
|    | Laurylsulfate de sodium                     | 0,17 mg  |
|    | Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée | 8,50 mg  |
|    | Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide |          |
|    | Stéarate de magnésium                       | 1,70 mg  |
| 10 |   | <hr/>    |
|    | Pour une gélule blanc opaque remplie à      | 170 mg   |

## EXEMPLE 4 : comprimé dosé à 10 mg de composé A.

|    |                                   |           |
|----|-----------------------------------|-----------|
|    | Composé A micronisé               | 10,00 mg  |
|    | Amidon de maïs                    | 50,00 mg  |
| 15 | Lactose monohydrate 200 mesh      | 211,50 mg |
|    | Hydroxypropylméthylcellulose 6 cP | 9,00 mg   |
|    | Carboxyméthylamidon sodique       | 15,00 mg  |
|    | Laurylsulfate de sodium           | 1,50 mg   |
|    | Stéarate de magnésium             | 3,00 mg   |
| 20 | Eau purifiée : Q.S.               |           |
|    |                                   | <hr/>     |
|    | Pour un comprimé terminé à        | 300 mg    |

## EXEMPLE 5 : comprimé dosé à 30 mg de composé A.

|    |  |           |
|----|--|-----------|
|    | Composé A micronisé                      | 30,00 mg  |
| 25 | Amidon de maïs                           | 80,00 mg  |
|    | Lactose monohydrate 200 mesh             | 252,00 mg |
|    | Povidone K 30                            | 12,00 mg  |
|    | Carboxyméthylcellulose sodique réticulée | 20,00 mg  |
|    | Laurylsulfate de sodium                  | 2,00 mg   |
| 30 | Stéarate de magnésium                    | 4,00 mg   |
|    | Eau purifiée : Q.S.                      |           |
|    |  | <hr/>     |
|    | Pour un comprimé terminé à               | 400 mg    |

## REVENDICATIONS

1. Utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable  
5 ou d'un de leurs solvats, pour la préparation de médicaments utiles comme antidiarrhéiques.

10

15

20

25

30

35



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 novembre 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/085092 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 31/454, A61P 1/12

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/01432

(22) Date de dépôt international : 11 mai 2001 (11.05.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/06178 12 mai 2000 (12.05.2000) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 29 août 2002

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :  
CROCI, Tiziano [IT/IT]; Via Cucchiari 25, I-20156  
Milano (IT). MANARA, Luciano [IT/IT]; Via Novella,  
2/2, I-15040 Pietra Marazzi (IT).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;  
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris  
(FR).

(54) Title: ANTIDIARRHEAL CANNABINOID CB-1 RECEPTOR ANTAGONIST

(54) Titre : ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CB-1 ANTIDIARRHEIQUE

(57) Abstract: The invention concerns the use of an antagonist of cannabinoid receptors called CB<sub>1</sub> receptors for preparing medicines for use as antidiarrheal agents, more particularly N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide, also known under the designation SR 141716 (A) or rimonalant.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes dits récepteurs CB<sub>1</sub> pour la préparation de médicaments utiles comme antidiarrhéiques, plus particulièrement le N-pipéridino-5 (4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, également connu sous les dénominations SR 141716 (A) ou rimonalant



WO 01/085092 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01432

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/454 A61P1/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| P, Y       | FR 2 789 079 A (SANOFI-SYNTHELABO)<br>4 August 2000 (2000-08-04)<br>see page 7 lines 6-9, 18-21 et 36<br>page 1, line 26 - line 36<br>---   | 1                     |
| Y          | RUBINO T ET AL: "LONG-TERM TREATMENT WITH<br>SR141716A, THE CB1 RECEPTOR ANTAGONIST,<br>INFLUENCES MORPHINE WITH DRAVAL SYNDROME"<br>LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB,<br>vol. 66, no. 22, 2000, pages 2213-2219,<br>XP000952384<br>ISSN: 0024-3205<br>the whole document<br>---<br>-/-- | 1                     |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*8\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 2001

Date of mailing of the international search report

14/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01432

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A          | <p>IZZO ET AL.: "Modulation of peristalsis by cannabinoid CB<sub>1</sub> ligands in the isolated guinea-pig ileum"</p> <p>BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 129, no. 5, March 2000 (2000-03), pages 984-990, XP000997205</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>   | 1                     |
| A          | <p>IZZO ET AL.: "The role of cannabinoid receptors in intestinal motility, defaecation and diarrhea in rats"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 384, no. 1, 12 November 1999 (1999-11-12), pages 37-42, XP000997207</p> <p>cited in the application</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>                               | 1                     |
| A          | <p>IZZO ET AL.: "Central and peripheral cannabinoid modulation of gastrointestinal transit in physiological states or during the diarrhea induced by croton oil"</p> <p>BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 129, no. 8, April 2000 (2000-04), pages 1627-1632, XP000997202</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>                 | 1                     |
| A          | <p>IZZO ET AL.: "Defaecation, intestinal fluid accumulation and motility in rodents: implications of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors"</p> <p>NAUNYN-SCHMIEDEBERGS ARCH. PHARMACOLOGY, vol. 359, no. 1, January 1999 (1999-01), pages 65-70, XP000997225</p> <p>cited in the application</p> <p>the whole document</p> <p>---</p> | 1                     |
| A          | <p>EP 0 656 354 A (SANOFI)</p> <p>7 June 1995 (1995-06-07)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>   | 1                     |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01432

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| FR 2789079                                | A | 04-08-2000          | FR 2789078 A1              | 04-08-2000          |
|   |   |                     | FR 2789079 A1              | 04-08-2000          |
|   |   |                     | AU 2298900 A               | 25-08-2000          |
|   |   |                     | WO 0046209 A1              | 10-08-2000          |
| EP 656354                                 | A | 07-06-1995          | FR 2713224 A1              | 09-06-1995          |
|   |   |                     | FR 2713225 A1              | 09-06-1995          |
|   |   |                     | AT 154012 T                | 15-06-1997          |
|   |   |                     | AU 685518 B2               | 22-01-1998          |
|   |   |                     | AU 7899994 A               | 15-06-1995          |
|   |   |                     | BR 1100984 A3              | 14-03-2000          |
|   |   |                     | CA 2136893 A1              | 21-06-1995          |
|   |   |                     | CN 1110968 A , B           | 01-11-1995          |
|   |   |                     | CZ 9403016 A3              | 14-06-1995          |
|   |   |                     | DE 69403614 D1             | 10-07-1997          |
|   |   |                     | DE 69403614 T2             | 22-01-1998          |
|   |   |                     | DK 656354 T3               | 29-12-1997          |
|   |   |                     | EP 0656354 A1              | 07-06-1995          |
|   |   |                     | ES 2105575 T3              | 16-10-1997          |
|   |   |                     | FI 945690 A                | 03-06-1995          |
|   |   |                     | GR 3024470 T3              | 28-11-1997          |
|   |   |                     | HK 1000599 A1              | 09-04-1998          |
|   |   |                     | HU 71498 A2                | 28-11-1995          |
|   |   |                     | IL 111719 A                | 28-10-1999          |
|   |   |                     | JP 3137222 B2              | 19-02-2001          |
|   |   |                     | JP 7309841 A               | 28-11-1995          |
|   |   |                     | JP 2001026541 A            | 30-01-2001          |
|   |   |                     | NO 944625 A                | 06-06-1995          |
|   |   |                     | NZ 270025 A                | 26-09-1995          |
|   |   |                     | PL 306067 A1               | 12-06-1995          |
|   |   |                     | RU 2141479 C1              | 20-11-1999          |
|   |   |                     | SG 68570 A1                | 20-06-2000          |
|   |   |                     | SI 656354 T1               | 31-10-1997          |
|   |   |                     | US 5624941 A               | 29-04-1997          |
|   |   |                     | ZA 9409342 A               | 09-10-1995          |

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01432

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K31/454 A61P1/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| P, Y        | FR 2 789 079 A (SANOFI-SYNTHELABO)<br>4 août 2000 (2000-08-04)<br>voir page 7 lignes 6-9, 18-21 et 36<br>page 1, ligne 26 - ligne 36<br>---  | 1                             |
| Y           | RUBINO T ET AL: "LONG-TERM TREATMENT WITH<br>SR141716A, THE CB1 RECEPTOR ANTAGONIST,<br>INFLUENCES MORPHINE WITH DRAWAL SYNDROME"<br>LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB,<br>vol. 66, no. 22, 2000, pages 2213-2219,<br>XP000952384<br>ISSN: 0024-3205<br>le document en entier<br>---<br>-/-- | 1                             |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 novembre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/11/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gac, G

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |  |                               |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie *                                     | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
| A   | <p>IZZO ET AL.: "Modulation of peristalsis by cannabinoid CB<sub>1</sub> ligands in the isolated guinea-pig ileum"</p> <p>BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 129, no. 5, mars 2000 (2000-03), pages 984-990, XP000997205</p> <p>le document en entier</p> <p>---</p>  | 1                             |
| A   | <p>IZZO ET AL.: "The role of cannabinoid receptors in intestinal motility, defaecation and diarrhea in rats"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 384, no. 1, 12 novembre 1999 (1999-11-12), pages 37-42, XP000997207</p> <p>cité dans la demande</p> <p>le document en entier</p> <p>---</p>                               | 1                             |
| A   | <p>IZZO ET AL.: "Central and peripheral cannabinoid modulation of gastrointestinal transit in physiological states or during the diarrhea induced by croton oil"</p> <p>BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 129, no. 8, avril 2000 (2000-04), pages 1627-1632, XP000997202</p> <p>le document en entier</p> <p>---</p>             | 1                             |
| A   | <p>IZZO ET AL.: "Defaecation, intestinal fluid accumulation and motility in rodents: implications of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors"</p> <p>NAUNYN-SCHMIEDEBERGS ARCH. PHARMACOLOGY, vol. 359, no. 1, janvier 1999 (1999-01), pages 65-70, XP000997225</p> <p>cité dans la demande</p> <p>le document en entier</p> <p>---</p> | 1                             |
| A   | <p>EP 0 656 354 A (SANOFI)</p> <p>7 juin 1995 (1995-06-07)</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>   | 1                             |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs

aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 01/01432

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication |    | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|---|------------------------|----|---|------------------------|
| FR 2789079                                      | A | 04-08-2000             | FR | 2789078 A1                              | 04-08-2000             |
|   |   |                        | FR | 2789079 A1                              | 04-08-2000             |
|   |   |                        | AU | 2298900 A                               | 25-08-2000             |
|   |   |                        | WO | 0046209 A1                              | 10-08-2000             |
| -----   |   |                        |    |   |                        |
| EP 656354                                       | A | 07-06-1995             | FR | 2713224 A1                              | 09-06-1995             |
|   |   |                        | FR | 2713225 A1                              | 09-06-1995             |
|   |   |                        | AT | 154012 T                                | 15-06-1997             |
|   |   |                        | AU | 685518 B2                               | 22-01-1998             |
|   |   |                        | AU | 7899994 A                               | 15-06-1995             |
|   |   |                        | BR | 1100984 A3                              | 14-03-2000             |
|   |   |                        | CA | 2136893 A1                              | 21-06-1995             |
|   |   |                        | CN | 1110968 A , B                           | 01-11-1995             |
|   |   |                        | CZ | 9403016 A3                              | 14-06-1995             |
|   |   |                        | DE | 69403614 D1                             | 10-07-1997             |
|   |   |                        | DE | 69403614 T2                             | 22-01-1998             |
|   |   |                        | DK | 656354 T3                               | 29-12-1997             |
|   |   |                        | EP | 0656354 A1                              | 07-06-1995             |
|   |   |                        | ES | 2105575 T3                              | 16-10-1997             |
|   |   |                        | FI | 945690 A                                | 03-06-1995             |
|   |   |                        | GR | 3024470 T3                              | 28-11-1997             |
|   |   |                        | HK | 1000599 A1                              | 09-04-1998             |
|   |   |                        | HU | 71498 A2                                | 28-11-1995             |
|   |   |                        | IL | 111719 A                                | 28-10-1999             |
|   |   |                        | JP | 3137222 B2                              | 19-02-2001             |
|   |   |                        | JP | 7309841 A                               | 28-11-1995             |
|   |   |                        | JP | 2001026541 A                            | 30-01-2001             |
|   |   |                        | NO | 944625 A                                | 06-06-1995             |
|   |   |                        | NZ | 270025 A                                | 26-09-1995             |
|   |   |                        | PL | 306067 A1                               | 12-06-1995             |
|   |   |                        | RU | 2141479 C1                              | 20-11-1999             |
|   |   |                        | SG | 68570 A1                                | 20-06-2000             |
|   |   |                        | SI | 656354 T1                               | 31-10-1997             |
|   |   |                        | US | 5624941 A                               | 29-04-1997             |
|   |   |                        | ZA | 9409342 A                               | 09-10-1995             |
| -----   |   |                        |    |   |                        |

**THIS PAGE BLANK**